

Homogeneously dispersed solid medicinal preps – conceal unpleasant tastes of medicines in administration

Patent Assignee: SHINETSU CHEM IND CO LTD

Patent Family

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|------|--------|------|
| JP 51079716 | A | 19760712 | | | | 197635 | B |
| JP 80005487 | B | 19800207 | | | | 198010 | |

Priority Applications (Number Kind Date): JP 753995 A (19741228)

Abstract:

JP 51079716 A

Solid medicinal preps. are made by dispensing a difficulty soluble medicine in a soln. or suspension of a high molecular cpd. which can form a film on a powdery or granular medicinal carrier. The resulting slurry is vaporised and dried. The method is applicable to medicines of bitter or unpleasant taste which may be administered in a very low dose; such undesired taste is covered up by the method. The prepnd. so made contain the effective ingredient homogenously and are scarcely accompanied by segregation. The effect of coating or granulation is obtd. by a smaller amt. of high molecular cpd. cf. prior art.

Derwent World Patents Index Latest

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 352 Accession Number 1631111



特 許 願 B

昭和49年12月28日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称

コケイワセガイ センソウホウ
固形医薬製剤の製造方法

2. 発明者

住 所 カマクラダイ
神奈川県鎌倉市台4-6-15

氏 名 大野 雄 (ほか3名)

3. 特許出願人

住 所(居所) 東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(206) 信越化学工業株式会社

氏 名(名称) 代表取締役社長 小田切 新太郎

4. 代理人 住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町4丁目9番地

本所ビル (電話東京(270) 0858, 0859)

氏 名 山本 亮

5. 添付書類の目録 (1) 明細書

1 通

(2) 願書副本

(3) 委任状

方式
通
1 通

明 細 書

1. 発明の名称

固形医薬製剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

粉粒状の医薬担体に、被膜を形成し得る高分子化合物の溶液ないし分散液にそれら溶液ないし分散液に難溶性の医薬成分を分散させてなるスラリーを用いて噴霧し、ついで乾燥することを特徴とする固形医薬製剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は散剤、顆粒剤などの固形医薬製剤の製造方法に関する。

従来、粉末状、細粒状、顆粒状などの固形医薬製剤については、これらの苦み、あるいは不快な味をいんべいし、服用しやすくするなどの目的のために、これらを種々の高分子物質を基材として用いてコーティングすることが行なわれている。しかし、この場合にはそれら粉末状、細粒状また

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-79716

④公開日 昭51. (1976) 7.12

②特願昭 50-2995

②出願日 昭49. (1974) 12.28

審査請求 有 (全5頁)

庁内整理番号

6793 44

⑤日本分類

30 C42

⑤ Int. Cl²

A61K 9/16

は顆粒状の固形医薬製剤は通常単位重量当りの表面積がきわめて大きいので、コーティングによる効果を十分にもたらすためには多量の基材を用いなければならない。したがってコーティングに長時間を要することになり、経済的に著しく不利であるばかりでなく、またコーティングの際、それら固形医薬製剤の単位重量当りのコーティング量が多くなるにしたがつて、それらが結合して造粒することが起りやすく、その結果コーティングした後は粒子の大きさがふぞろいになるという不利がある。

一方、一回当りの服用量が数回といった少量しか必要としない医薬品を散剤あるいは顆粒剤などの形状に製剤化する場合、その医薬品の粉末または細粒に直接コーティングするかあるいはその医薬品を主成分として含む顆粒を作りそれにコーティングするかして、それらコーティングしたものを賦形剤の粉末や細粒あるいはそれらを顆粒化し

たものと混合することによつて、散剤あるいは顆粒剤とし、そのようにして製剤中のコーティングに關与する部分を少なくすることによつてコーティングによる経済的不利をできるだけ小さくするといった工夫も行なわれている。しかし、この方法では混合という工程が一つ加わるばかりでなく、コーティングされた粉末、細粒あるいは顆粒と混合される賦形剤の粉末、細粒あるいは顆粒とは往々にして粒子の大きさあるいはみかけ比重等の点で異なるため、混合物中で分級を起し、その結果医薬品の含有量において偏析を生じやすいという欠点がある。

本発明者らは、容易でしかも経済的な手段で処理することにより医薬品のもつ苦味あるいは不快な味がいんべいされた散剤または顆粒剤を、かくして得られたそれら製剤中における医薬品の含有量に偏析があつたり、あるいは偏析を生じたりすることのないような方法を開発すべく研究した

に医薬担体自体をコーティングする機能を有し、また前記造粒方式においては医薬成分の粒子をコーティングすると同時に医薬担体の結合剤としての機能を果たすることになる。いずれの場合にも医薬品の持つ苦味あるいは不快な味をいんべいされるという効果もたらされるのである。

本発明に使用される医薬担体は粉末、細粒あるいは顆粒のもので、賦形剤を主体として含有するものを用いるのがよく、こちらに必要に応じて他の医薬品、着色剤、崩壊剤、香味剤、除臭剤を含ませることは差しつかえない。なお、本発明の方法により得られる固形医薬製剤は散剤ないし顆粒剤のものであるが、これら散剤および顆粒剤の定義は基本的には日本薬局方製剤総則（第八改正）にしたがうものであり、おおむね散剤とは粉末および細粒状のもので42号（350 μ ）のふるいを通過するものであり、また顆粒剤は粒状に製したなるべく粒子の大きさのそろつたもので12号

結果本発明を完成した。

すなわち、本発明は、粉粒状の医薬担体に、被膜を形成し得る高分子化合物の溶液ないし分散液にそれら溶液ないし分散液に難溶性の医薬成分を分散させてなるスラリーを用いて噴霧し、ついで乾燥することを特徴とする固形医薬製剤の製造方法である。

これを説明すると、高分子物質の溶液または分散液に医薬成分を分散させてなるスラリーを用いて、公知のコーティング方式あるいは公知の流動層造粒方式において粉粒状医薬担体に噴霧し、常法によつて乾燥することにより、医薬成分の粒子を包みこんだ被膜がコーティングにおいてはそれら担体表面に形成され、また造粒においては医薬成分の粒子を包みこんだ被膜を介してそれら担体の粒子が集合し造粒される。すなわち、本発明で用いられる高分子物質は前記コーティング方式における医薬成分の粒子をコーティングすると同時

(1410 μ)のふるいを通過し、48号(297 μ)のふるいを通らないものが全体の90%以上で80号(177 μ)のふるいを通過するものが5%以下のものであることを意味する。しかし、本発明の効果は得られた散剤または顆粒剤の粒度とは無関係であり、それゆえ、本発明の方法によつて得られる散剤または顆粒剤は必ずしもそれらが上記粒度の範囲に適合していなくても差しつかえない。

本発明によつて得られる固形製剤は、その中で医薬品と賦形剤とが別々の粒子で存在するのではなく結合した状態で存在するものであるため、たとえ動ようによつて粒子間に分級が起つても医薬品の含量に偏析を起す心配はほとんどない。したがつて本発明の方法は、一回当りの服用量がきわめて少量しか必要としない医薬品における苦味あるいは不快な味をいんべいして服用しやすくすると同時に、この医薬品を均一に含有し、その含

有量に偏析を起しにくい散剤あるいは顆粒剤とするのにきわめて都合がよい。また本発明の方法により医薬品を含む粒子の表面は確実にコーティング剤あるいは結合剤として用いる高分子物質の被膜でおおわれるため、従来の方法に比べてより少ない高分子物質の使用量で、コーティングによるあるいは造粒による効果をもたらすことができる。

本発明において用いられる高分子物質としてはそれが水溶液、有機溶剤溶液あるいは水性分散液として得られ、被膜形成性があるものならば何でもよいが、工業的にはメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、アセチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフ

げられるが、もちろんそれは用いられる医薬品の溶解性が低いか好ましくは難溶であり、しかも用いられる高分子物質を溶解ないし分散する溶媒類から選択される。この場合医薬品の溶解性は、使用温度で飽和溶液の濃度が10重量%以下であるのがよい。

本発明において用いられる医薬品としては粉末または細粒として得られ、水および有機溶剤類に難溶性のものならばどのようなものでもよく、たとえばベルフェナジン、硫酸グアネジン、硫酸キニーネ、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジフェンヒドラミン、臭化プロベンタリン、塩酸プロメタジン、塩酸ピリドキシンなどが例示される。

本発明の方法を実施するには高分子物質の溶液または分散液にまず医薬品を加えて分散し、スラリーを得るが、該スラリーには必要に応じて食用色素、食用レーキ色素、酸化チタンなどの着色剤、レシチン、ブドウ糖、サツカリンなどの増味剤、メ

タレート等のセルロース誘導体、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、アクリル酸、アクリル酸ナトリウム、アクリル酸エステル、メタクリル酸、メタクリル酸エステル等の単位を有するビニル系あるいはアクリル系重合体または共重合体、ゼラチン、アラビアゴム、シエツク等の天然樹脂類、酢酸ビニル、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、エチレン、マレイン酸エステル等の重合性モノマーの一種または二種以上よりなる重合体エマルジョン類が例示されるが、これらは単独でもまた二種以上の混合物として用いてもよい。

本発明において用いられる溶媒としてはたとえば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルム、酢酸エチル、エチレングリコールモノエチルエーテルなどの一種または二種以上の混合物などがある。

ントール、ベンラエブセンス等の増臭剤、乳糖、デンプン等の賦形剤を加えることは自由である。用いられる高分子物質の溶液または分散液中における濃度は特に限定されないが、おおむね0.5~50重量%の範囲が望ましい。またこの高分子物質の溶液または水性分散液に加える医薬品の量はおおむね0.1~50重量%の濃度のスラリーとして得られるようにするのが望ましい。加えられる医薬品あるいはその他の添加物はその粒子が大きすぎると得られたスラリーを噴霧用のガンより噴霧する際にガンのノズルをつまらせることがあるため、あらかじめ $1410 \sim 149 \mu\text{m}$ (JIS) のふるいを用いてふるい分けし、そのふるいを通したものを使用するのが好ましい。スラリーを得るには公知の分散方法がとられるが、通常高分子物質の溶液または水性分散液に医薬品およびその他の添加物を加えて攪拌器を用いて攪拌すれば十分なことが多く、必要に応じてポニーミキサー、

グロミキサーなどのミキサー、あるいはボールミルなどを用いて行つてもよい。得られたスラリーは必要に応じて金網などを用いてろ過することは任意である。

このような高分子物質の溶液または分散液に医薬品または医薬品とさらに添加物を加えて得られたスラリーを用いて粉末、細粒、または顆粒状の医薬担体を噴霧処理するには、従来用いられてきたいわゆる被覆用パンはもちろん、英国マネステイ（MANESTY）社製のアクセラコート（ACCELACOTA）型の回転ドラム方式のコーティング装置、米国ウイスコンシン（WISCONSIN）大学財団によつて開発されたワースター

（WURSTER）型の流動コーティング装置、あるいは西独グラット（GLATT）社製の流動コーティング装置等が、また粉末または細粒を造粒するには前記と同じワースター型流動コーティング装置あるいはグラット社製の流動コーティング装

本発明の方法によれば医薬品の味がみあるいは不快な味をいんべいすることができるほか、医薬品に腸溶性あるいは持続性をもたらすこともできる。

つぎに、本発明の実施例をあげる。

実施例 1

ペルフェナジンにきわめて苦い粉末状の医薬品で一日当りの服用量は数回〜数十回と少ない。ペルフェナジンを1も含有する苦みを呈しない剤剤をつぎのようにして作った。

〔スラリーの調製〕

ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔信越化学工業株式会社、商品名TC-5R〕1800gを51gの水に溶かした。またペルフェナジンの粉末を550gのふるいでふるいかけ、そのふるい下62gを52gの水に投入し、攪拌器を用いてよく攪拌し、さらにそのようにしてできたスラリ

特開 51-79716 (4)
置等すべてが使用可能であり、使用する装置には何らの制限はない。またコーティングまたは造粒における操作条件も従来上記の装置を用いて行つてきた条件と原理的に異なる点は特になく、同様の操作条件で行うことができる。医薬担体に対する噴霧処理量は得られた製剤中における必要な医薬品の含有量に応じて変るので一概に言えないが、得られた製剤中に含まれる高分子物質の量で0.1〜30%、また得られた製剤中に含まれる医薬品の量で0.05〜30%の範囲である場合が多い。

本発明の方法によつて得られる固形製剤は散剤ないし顆粒剤であるが、これらを必要に応じてふりわけすることは任意である。またそれらはそのまま服用に供してもよいが、これをカプセルに充填してカプセル剤とすることこれに必要に応じて他の成分を加えて打錠して錠剤とすること、これをシロップ剤あるいはクリーム剤とすることなど任意である。

-を500μのふるいを用いてろ過した。このろ過したスラリーを前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液に加入攪拌器を用いてよく攪拌し、ペルフェナジンがヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁したスラリーを得た。

〔コーティング〕

グラット（GLATT）流動造粒乾燥機（機種WSG-60、大川原製作所製）に乳鉢、テンブン（60：40）の混合物60gを仕込み前記スラリーを噴霧液に用いてコーティングを行つた。コーティングは送風空気温度80℃、噴霧空気圧力3.5kg/cm²、噴霧液供給速度毎分250ml、噴霧およびシーキングの間隔60秒および6秒、の条件で行い、操作は150分で終了した。

上記の操作によつて得られた粉末は550μのふるいでふるいかけふるい下を集め59.5gを得た。かくして得られた散剤中のペルフェナジンの

含量を定量した結果 1.05% であつた。またこの散剤 1g を口に含み 1.0 秒間おき、ついで水約 50 ml をのんでのみ下したが、その間苦味は全く感じられなかつた。

実施例 2.

塩酸ピリドキシンは苦味および酸味を有する粉末で一日当りの常用量は 10~50 mg である。本品 5% を含有する苦味および酸味を呈しない顆粒剤をつぎのようにして調製した。

〔スラリーの調製〕

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート〔信越化学工業有限、HP-55〕600g をアセトン 5400g に溶かした。また塩酸ピリドキシンの粉末を 550g のふろいであふり分け、そのふろい下 170g を上記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのアセトン溶液に投入し、撹拌器を用いてよく撹拌し、ついで 500

g のふろいを用いてろ過した。

〔造粒〕

グラット (GLATT) 噴動流粒機 (機種 W8 (1-5、大川原製作所製) に乳糖 5% を仕込み、前記スラリーを噴霧液として用いて造粒を行った。

造粒は逆風空気湿度 40%、噴霧空気圧力 3.5 kg/cm²、噴霧液供給速度毎分 200 ml、噴霧およびシェーキングの間隔 60 秒および 60 秒の条件で行い、操作は 4.0 分で終了した。

上記の操作により得られた顆粒剤の粒度の試験を第八改正日本薬局方における試験法に基いて行つたところ、つぎのような結果を得た。

| | |
|---------------------------------|-------|
| 12号ふるい上残留 | 0.5% |
| 12号ふるい通過 52号ふるい上残留 | 59.8% |
| 52号ふるい通過 48号ふるい ^上 残留 | 54.4% |
| 48号ふるい通過 80号ふるい ^上 残留 | 13.7% |

80号ふるい通過 0.6%

また、この顆粒剤を第八改正日本薬局方の方法にしたがつて、崩壊試験を行つたところ、その規定に適合した。またこの顆粒剤 1g を口に含み、1.0 秒間おき、ついで水約 50 ml を用いてのみ下したが、その間苦味および酸味は全く感じられなかつた。またこの顆粒剤中の塩酸ピリドキシンの含量を定量した結果 5.05% であつた。

代理人 弁理士 山 本 幸 一